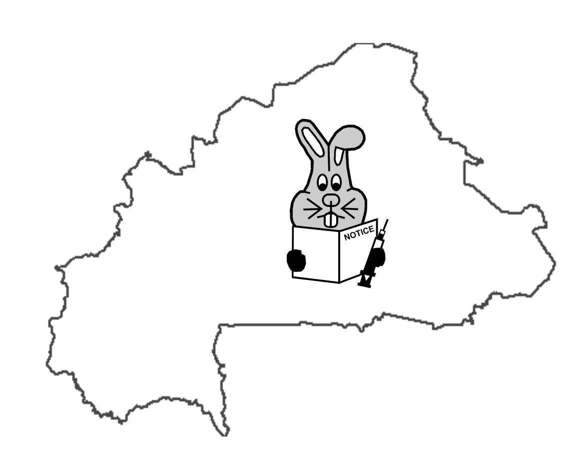
La Lettre du CEDIM

Bulletin d'information pharmacothérapeutique du Burkina Faso

Publication trimestrielle du Centre de Documentation et d'Information sur le Médicament (CEDIM)

18ème année - Volume 16 - n° 55 - Mars 2013

ISSN 0796-7802



SOMMAIRE



Chez les femmes ayant choisi une contraception hormonale, la référence est une association à base d'éthinylestradiol et d'un progestatif éprouvé tel que le lévonorgestrel ou la noréthistérone, administrée par voie orale. Une dose d'éthinylestradiol entre 30 µg et 40 µg apparaît optimale. Mieux vaut éviter les pilules dites de 3ème ou de 4ème génération. Lire p.11-15.

La Lettre du CEDIM, Ministère de la Santé 03 B.P 7009 Ouagadougou 03, Burkina Faso
CEDIM, Tél. : (226) 50 32 46 59 - Fax : (+ 226) 50 30 34 32 - Email : cedim@cenatrin.bf

La Lettre du CEDIM (LDC)
18ème année, Volume 16
n° 55 ; mars 2013

ORDRES PROFESSIONNELS

ISSN 0796-7802

Appui technique et financier :
- Organisation Mondiale de la Santé
- Prescrire, Paris.

Adresse :
La Lettre du CEDIM
411, Avenue Kumda Yôonré
03 BP 7009 Ouagadougou 03
Burkina Faso
Tél. : (+226) 50 32 46 59
Fax : (+226) 50 30 34 32
Mail : postmaster@cedim-bf.org
cedim@cenatrin.bf
Site web : www.cedim-bf.org

Impression :
PANAP – BURKINA
Ouagadougou - Burkina Faso



La Lettre du CEDIM participe à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

Au Burkina Faso, les Ordres des professions de santé humaine ont connu en mi-2012, leur création par loi. Cette nouvelle disposition est censée leur donner plus de légitimité et de force pour mener à bien leurs missions.

En rappel, la création des Ordres professionnels (pas seulement de santé) a répondu historiquement à un souci de protéger la société contre des professionnels sans compétence ou sans scrupule. Un Ordre représente, pour une profession, un bon moyen de garantir son indépendance vis-à-vis de la puissance publique et de défendre ses intérêts. L'existence d'un Ordre peut aussi conférer une image d'honorabilité.

Une société humaine bien organisée garantit la sécurité de ses membres ; une société est sûre quand ses différents membres sont contrôlés. Pour ce faire, les prérogatives d'un Ordre vis-à-vis de la profession sont nombreuses :

- les Ordres professionnels participent au pouvoir réglementaire, en étant chargés de proposer, de préparer ou de rédiger les textes énonçant les devoirs des membres de la profession et les règles de leur exercice (codes de déontologie, règlement intérieur la plupart du temps, et clauses essentielles des contrats-types). C'est au regard de ces textes que les fautes professionnelles sont appréciées. Toutefois, la mise en application définitive est assurée par le pouvoir exécutif, le code déontologique faisant l'objet d'un décret.

- les Ordres sont dotés d'un pouvoir disciplinaire, leur permettant de prononcer des sanctions contre leurs membres qui ont commis des fautes professionnelles. Ces fautes sont constituées par les manquements aux devoirs énoncés par les codes de déontologie, et les règlements organisant la profession ; mais aussi des fautes techniques, ou des manifestations coupables en matière de probité ou de moralité, que la juridiction peut reconnaître et apprécier. Toutefois, les sanctions appliquées ne peuvent s'écarter de celles prévues par les textes : avertissement, blâme, suspension du droit d'exercer ou radiation du tableau de l'Ordre conduisant à l'interdiction d'exercer.

- les Ordres détiennent un pouvoir administratif pour le contrôle de l'accès à la profession. Ce pouvoir ne se limite pas à la simple vérification que le demandeur possède les diplômes ou les qualifications prévues. Il s'étend à l'appréciation des garanties que le postulant présente en matière de moralité et d'indépendance, ou d'aptitude physique ou mentale, à l'exercice.

- les Ordres ont un pouvoir délimité sur la profession. Ils font l'objet de contrôles de la part des pouvoirs publics. Ils sont parfois consultés pour leur expertise.

Pour ce qui concerne les Ordres professionnels de santé, après le vote des lois, place aux codes de déontologie et aux règlements. D'ici mi-2013, tous ces Ordres devraient avoir tous leurs textes fondamentaux disponibles. Il faudra pouvoir les appliquer dans des conditions où d'autres arrêtés et décrets du ministère de la santé ont du mal à s'appliquer■

La Rédaction

RESTRICTION D'UTILISATION DE MÉDICAMENTS

Une veille sur le site de l'agence française du médicament et de certains centres de pharmacovigilance permet de prêter attention à certains médicaments dont la prescription et la dispensation sont courantes au Burkina Faso. Nous résumons ici des alertes concernant quelques médicaments, et les principales recommandations issues des observations.

Le marché burkinabé du médicament, en particulier des spécialités pharmaceutiques, dépend en grande partie du marché européen, notamment français. Ainsi, la plupart des décisions prises par l'autorité sanitaire française relatives aux médicaments concernent notre marché aussi. Suite aux observations et analyse de pharmacovigilance, des recommandations ont été formulées.

ALLOPURINOL : RISQUE DE TOXIDERMIES GRAVES ET NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Selon le dictionnaire Vidal, l'*allopurinol* est un inhibiteur de la xanthine oxydase. Ce médicament empêche la formation de l'acide urique. L'*allopurinol* est utilisé dans le traitement des hyperuricémies, de la goutte, des hyperuricuries et hyperuraturies, et de la lithiase urique (1).

Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'*allopurinol* est une des premières causes de toxidermies graves (a), incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS (Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms) en Europe (2).

Une analyse rétrospective des observations rapportées au système national français de pharmacovigilance de 2008 à 2010 a mis en évidence :

une incidence élevée (1 cas/2 000 nouveaux patients traités) de toxidermies graves survenant le plus souvent au cours des 2 premiers mois de traitement, d'issue parfois fatale,

- une prédominance féminine,
- un non-respect des recommandations d'adaptation de la dose à la fonction rénale dans environ 50 % des cas,
- un lien entre dose élevée et risque de toxidermie grave,
- une fréquente utilisation hors autorisation de mise sur le marché,
- une prise en charge retardée par méconnaissance de ce risque par les professionnels et les patients.

60 % des cas signalés étaient jugés évitables (indication non justifiée du médicament) (2).

L'agence française du médicament informe de nouvelles recommandations et attire l'attention sur la nécessité de :

respecter les indications de l'*allopurinol* et de ne pas instaurer de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique

dose initiale de 100 mg/j chez tous les patients, quelle que soit leur fonction rénale, progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois

adapter la dose en fonction de l'uricémie, à contrôler régulièrement.

La dose usuelle de l'allopurinol est :

- chez les adultes : 2 mg à 10 mg/kg/j, maximum 900 mg/j
- chez les enfants : 10 mg à 20 mg/kg/j en 3 prises, maximum 400 mg/j
- adapter la dose en fonction de la clairance de créatinine

informer les patients :

- du risque de réactions cutanées graves, qui surviennent le plus souvent dans les 2 premiers mois de traitement,
- de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement (avant même une consultation médicale) en cas d'éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte muqueuse oculaire, buccale ou génitale, érosion cutanée, fièvre, adénopathie) puis de prendre rapidement un avis médical.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice des spécialités à base d'allopurinol ont été modifiés (2 ;3).

Au niveau du Burkina Faso, il faut rappeler que tout effet indésirable est à signaler au service des vigilances de la direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires.

Extraits de la documentation CEDIM

1- "Allopurinol Ratiopharm 200mg comprimé" in Dictionnaire Vidal, Issy-les-Moulineaux 2012. Version électronique.

2- ANSM "Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves" Lettre aux professionnels de santé. Février 2013, 2 pages. http://ansm.sante.fr

3- Jonville-Béra A P ; Beau-Salinas F "Allopurinol : Risque de toxidermies graves et nouvelles recommandations" Centre régional de pharmacovigilance de la région du centre. CHRU de Tours, fév. 2013 ; 1 page.

a- une toxidermie est une dermatose toxique d'origine médicamenteuse.

Tétrazépam : Réévaluation de la balance bénéfices-risques en raison d'effets indésirables cutanés graves

Le *tétrazépam* est une benzodiazépine commercialisée en France depuis 1969. Il est utilisé dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie chez les adultes.

En 2011 en France, le signalement d'un nouveau cas d'effets indésirables cutanés a déclenché une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur la période du début de commercialisation de la substance à juin 2012. Cette enquête a mis en évidence une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson et DRESS syndrome) associés au *tétrazépam*, alors que ce type d'effet indésirable n'est pas habituel avec les autres benzodiazépines.

Compte tenu de l'efficacité du *tétrazépam* et des atteintes cutanées spécifiques, la commission française de pharmacovigilance a recommandé la réévaluation de son rapport bénéfice/risque et la suspension de son autorisation de mise sur le marché. Dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne, l'agence française du médicament rappelle que :

le *tétrazépam* n'est qu'un traitement symptomatique et qu'il existe des alternatives en particulier des prises en charge non médicamenteuses

quand le *tétrazépam* doit être utilisé, la durée de traitement doit être limitée au strict minimum.

Extrait de la documentation CEDIM

ANSM "Tétrazépam (Myolastan et génériques) : des effets indésirables parfois graves sont susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités" – point d'information janvier 2013. 2 pages http://ansm.sante.fr

Jonville-Béra A P ; Beau-Salinas F "Tétrazépam (Myolastan® et génériques) : Réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison d'effets indésirables cutanés graves" Centre régional de pharmacovigilance de la région du centre. CHRU de Tours, janv. 2013 ; 1 page.

Codéine : risque de dépression respiratoire

À la suite du signalement aux États-Unis de cas graves, parfois fatals, de dépression respiratoire chez des enfants métaboliseurs rapides (**a**) traités par codéine après amygdalectomie ou adénoïdectomie, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine a été engagée par l'agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement de la douleur chez l'enfant.

Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'agence française du médicament recommande d'ores et déjà de ne plus utiliser la codéine

- chez les enfants de moins de 12 ans
- après amygdalectomie ou adénoïdectomie (le syndrome d'apnée obstructive du sommeil étant un facteur de risque additionnel)
- chez les femmes qui allaitent

De n'utiliser la codéine chez les enfants de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens ■

Extrait de la documentation CEDIM

ANSM "Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC - Communiqué de l'EMA : Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant" Point d'information de l'ANSM du 05 novembre 2012 : http://ansm.sante.fr/

Jonville-Béra A P ; Beau-Salinas F "Codéine : Restrictions d'utilisation en raison du risque de dépression respiratoire" Centre régional de pharmacovigilance de la région du centre. CHRU de Tours, avril. 2013 ; 1 page.

***a-** la codéine n'a pas d'activité pharmacologique propre. Elle est métabolisée via le cytochrome P450-2D6 en morphine (son métabolite actif). Chez certains patients métaboliseurs rapides du CYP 2D6, les taux sanguins de morphine sont élevés, ce qui augmente le risque d'effets indésirables, notamment de dépression respiratoire.*

HYPERCHOLESTÉROLÉMIES : TRAITEMENT CHEZ LES ADULTES

Plusieurs interventions de prévention cardiovasculaire sont à mettre en œuvre chez les patients ayant une hypercholestérolémie : mesures hygiéno-diététiques et éventuellement médicaments hypocholestérolémiants.

Objectifs principaux du traitement, critères d'intervention

L'objectif principal des traitements hypocholestérolémiants est de diminuer le risque de mort prématurée et la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs, et non de corriger le taux de lipides sérique (critère intermédiaire). L'expérience a en effet montré que des médicaments qui diminuent la cholestérolémie (*cérivastatine*, *clofibrate*) induisent parfois une surmortalité (2à5).

Le contexte clinique (âge, sexe, diabète, antécédents cardiovasculaires, etc.) est à prendre en compte. Ainsi, un antécédent cardiovasculaire à type de coronaropathie, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'artériopathie symptomatique des membres inférieurs augmente le risque cardiovasculaire. Chez les patients ayant ce type d'antécédent, la balance bénéfices-risques des traitements hypocholestérolémiants diffère de celle des mêmes traitements chez les patients sans antécédent cardiovasculaire (2à9).

Il est important de considérer la motivation du patient à suivre un régime (qui reste conseillé même après l'instauration d'un traitement médicamenteux) et/ou à prendre un traitement médicamenteux pendant de nombreuses années (10).

Après essai d'une intervention diététique visant à faire diminuer la cholestérolémie, la LDL-cholestérolémie, calculée et vérifiée, représente le critère décisionnel biologique le mieux validé pour instaurer un traitement hypocholestérolémiant (11).

La prise en charge des hypercholestérolémies familiales est en général assez proche de celle des hypercholestérolémies de la population générale (12).

Patients non diabétiques sans antécédent cardiovasculaire

Pour les hommes de moins de 70 ans non diabétiques sans antécédent d'accident cardiovasculaire, la valeur seuil de LDL-cholestérol pour l'instauration d'un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant est d'environ 4,5 mmol/l (1,7 g/l) (8 ;13).

Chez les femmes non diabétiques sans antécédent cardiovasculaire, aucune étude n'a mis en évidence une réduction du risque cardiovasculaire par un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant. Pour les hommes de plus de 70 ans non diabétiques sans antécédent cardiovasculaire, les indications des médicaments hypocholestérolémiants sont aussi mal cernées. Le traitement paraît alors justifié seulement en cas d'hypercholestérolémie très importante (8 ;10 ;14).

Patients diabétiques

Les données de l'évaluation incitent à traiter les patients diabétiques âgés de plus de 40 ans, avec ou sans affection cardiovasculaire, quand la LDL-cholestérolémie dépasse 3 mmol/l, surtout en présence d'autres indicateurs de risque, hypertension artérielle notamment (6).

Patients avec antécédent cardiovasculaire

Après un accident vasculaire cérébral ischémique ou un infarctus du myocarde, ou en cas de coronaropathie ou d'artériopathie des membres inférieurs, un traitement hypocholestérolémiant est justifié quand la LDL-cholestérolémie est supérieure à 2,4 mmol/l (0,9 g/l). Il en est de même chez les patients diabétiques de type 2 ayant une complication cardiovasculaire (6 ;8 ;15).

Choix des traitements

Agir sans médicament

Mesures hygiéno-diététiques

Chez les patients ayant une hypercholestérolémie, une intervention diététique adaptée est à proposer en préalable, puis en complément du traitement médicamenteux (10 ;16 ;17).

Les patients ayant une hypercholestérolémie ont intérêt à choisir un régime proche du régime dit méditerranéen (**a**), pour lequel les preuves d'une efficacité préventive cardiovasculaire sont relativement étoffées, notamment chez les patients ayant un antécédent cardiovasculaire. Chez ces derniers, par comparaison indirecte, cet effet paraît équivalent ou supérieur à celui d'un traitement par statine, sur des critères cliniques. Selon des données épidémiologiques, ce régime est aussi bénéfique chez les personnes n'ayant jamais eu d'accident

cardiovasculaire. En pratique, il est raisonnable de proposer ce type d'alimentation, riche en céréales, fruits, légumes et pauvre en graisses saturées (principalement graisses animales), dans la mesure où il semble peu contraignant et dénué d'effet indésirable grave (16à19).

Chez les patients obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m2), les mesures diététiques visant à faire perdre du poids, associées à une augmentation de l'exercice physique, diminuent la LDL-cholestérolémie. Cependant, les bénéfices prévisibles sont de faible ampleur (16 ;20).

D'autres interventions de prévention cardiovasculaire sont à mettre en oeuvre : réduction d'un surpoids, limitation des apports glucidolipidiques avec prise en compte de la densité calorique des aliments, limitation des boissons alcoolisées, action sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire notamment le tabagisme (1 ;2).

Activité physique

L'effet préventif des activités physiques de loisirs n'a pas été évalué lors d'essais sur des critères cliniques. Cependant, elles ont un effet favorable sur l'hypercholestérolémie et, selon des études épidémiologiques conduites chez des hommes âgés de 35 ans à 60 ans, les accidents coronariens ont été statistiquement moins fréquents chez les personnes ayant des activités physiques de loisirs que chez les personnes sédentaires (21 ;22).

L'entraînement physique a un effet favorable modeste sur d'autres facteurs de risque cardiovasculaire : poids, pression artérielle, HDL-cholestérolémie, glycémie. Cet effet a été démontré surtout chez des patients obèses (21).

Les activités physiques de loisirs ont parfois des effets indésirables, surtout des traumatismes et des lésions ostéoarticulaires chroniques. Le risque d'accident de la circulation, notamment pour la course à pied et le cyclisme, sont aussi à prendre en compte. Les activités physiques de loisirs intenses exposent à des accidents cardiaques liés à l'effort, dont parfois des infarctus du myocarde, voire des morts subites, surtout chez les hommes non entraînés. La prévention de ces accidents repose sur un dépistage des personnes à risque et sur des conseils pour la pratique sportive (20 ;21).

Médicaments de premier choix

Quand un médicament est justifié, le mieux est de choisir la *pravastatine* ou la *simvastatine*, les hypocholestérolémiants les mieux évalués sur des critères de morbimortalité. Chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'accident cardiovasculaire, la *pravastatine* réduit la mortalité globale et les accidents cardiovasculaires (2 morts évitées pour 1 000 patients traités pendant un an). Chez les patients ayant un antécédent d'accident cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs, patients coronariens), la *pravastatine* ou la *simvastatine* réduisent les récidives, voire la mortalité. Chez les patients diabétiques de type 2 ayant une hypercholestérolémie, un traitement par ces statines évite entre 1 et 2 événements cardiovasculaires par an pour 100 patients traités. La *pravastatine* est la statine de premier choix chez les patients à risque d'interactions (6 ;8 ;10 ;23).

Le profil d'effets indésirables des statines est surtout constitué de : troubles digestifs fréquents ; céphalées, sensations vertigineuses, insomnies, troubles visuels ; atteintes musculaires, rhabdomyolyses, parfois mortelles ; rares tendinopathies qui touchent surtout le tendon d'Achille ; augmentations des transaminases, rares hépatites ; troubles cutanés (avec rarement syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson et photodermatoses) ; rares pancréatites, polyneuropathies périphériques, pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires ; réactions d'hypersensibilité (2 ;24à28).

Médicaments de deuxième ligne

L'*atorvastatine* a une efficacité démontrée en termes de diminution des récidives après un accident vasculaire cérébral ischémique ou après un infarctus du myocarde chez les patients ayant une hypercholestérolémie. Elle réduit aussi la fréquence des accidents cardiovasculaires chez les patients hypertendus ayant d'autres facteurs de risques cardiovasculaires associés et chez les patients diabétiques de type 2 ayant une hypercholestérolémie. Mais elle n'a pas d'effet démontré sur la mortalité globale (6 ;23 ;29 ;30 ;31).

La *fluvastatine* est moins bien évaluée que la *simvastatine* et la *pravastatine* (32).

Le *gemfibrozil*, un fibrate, ou la *colestyramine*, une résine, sont à utiliser en cas d'inefficacité ou d'effet indésirable des statines. Chez les patients n'ayant pas de complication cardiovasculaire, ces substances n'ont une efficacité préventive établie qu'en cas d'hypercholestérolémie plus importante (LDL-cholestérolémie dépassant 4,9 mmol/l (1,9 g/l)), sans effet démontré sur la mortalité globale (10 ;13).

Après infarctus du myocarde, le *gemfibrozil* est le seul fibrate commercialisé au Burkina Faso pour lequel un bénéfice sur le risque d'infarctus du myocarde, mortel ou non, a été démontré, mais sans effet démontré sur la mortalité globale (13).

Le profil d'effets indésirables des fibrates est surtout constitué de troubles digestifs fréquents, céphalées, sensations vertigineuses, fatigues, troubles visuels, insomnies, impuissances,

troubles du goût ; éruptions cutanées, prurits, photosensibilisations, alopécies ; thrombopénies, anémies, leucopénies ; hypoglycémies ; augmentations des transaminases ; lithiases biliaires ; myopathies et rhabdomyolyses (risque majoré en cas d'insuffisance rénale). La plupart des fibrates semblent avoir un effet délétère sur la fonction rénale, sauf probablement le *gemfibrozil* (2 ;33).

Le profil d'effets indésirables de la *colestyramine* comporte des : troubles gastro-intestinaux, notamment des constipations fréquentes avec risque de fécalome ou de bézoard, obstructions œsophagiennes ; stéatorrhées et diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) ; éruptions cutanées et prurits (2).

Quand l'effet d'une statine est jugé insuffisant, on ne sait pas si une association avec un autre hypocholestérolémiant est utile, en termes de morbimortalité. Le mieux est de privilégier la monothérapie la plus adaptée, y compris en termes d'observance (34).

Options à écarter

En l'absence de données cliniques favorables, la consommation d'aliments enrichis en phytostérols ou phytostanols n'a pas sa place parmi les mesures non médicamenteuses de prévention cardiovasculaire, même en cas de risque cardiovasculaire élevé (35).

Chez des patients avec antécédent(s) cardiovasculaire(s), un essai de grande taille, mais de faible niveau de preuves, a montré un bénéfice modeste des acides gras oméga-3 en termes de mortalité et de prévention des récidives. D'autres essais ayant évalué ces substances sous forme de capsules d'huile de poisson ont eu des résultats discordants, voire inquiétants. Les données concernant les bénéfices mais aussi les risques, en particulier sur le long terme (toxicité des polluants contenus dans les poissons, peroxydation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, augmentation modérée de la LDL-cholestérolémie), sont insuffisantes pour recommander les acides gras oméga-3, même en cas de risque cardiovasculaire élevé (36 ;37).

La balance bénéfices-risques de la *rosuvastatine* n'est pas favorable : son efficacité n'est pas solidement démontrée en termes de morbimortalité, tandis qu'elle expose à une incidence accrue de diabète et à des effets indésirables rénaux et musculaires plus fréquents semble-t-il que les autres statines (23 ;38).

Dans un essai clinique, le *bézafibrate* n'a pas réduit l'incidence des accidents coronariens. Dans un autre essai clinique chez des patients diabétiques de type 2, le *fénofibrate* ne s'est distingué du placebo que par ses effets indésirables plus fréquents, notamment rénaux. Ces fibrates n'ont pas de place en prévention cardiovasculaire (33 ;39).

En monothérapie, quand une statine n'est pas utilisable, l'intérêt de l'*ézétimibe*, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, n'est pas établi sur des critères cliniques. Associer l'*ézétimibe* avec une statine permet une diminution supplémentaire de la LDL-cholestérolémie, mais sans preuve de bénéfice clinique tangible pour les patients, alors que cette association expose notamment à une augmentation de la fréquence des atteintes musculaires. Un effet cancérogène est suspecté avec l'*ézétimibe* (2 ;34 ;40 ;41).

L'acide nicotinique à libération prolongée, seul ou associé au *laropiprant*, n'a pas d'efficacité préventive démontrée en termes de mortalité globale, ni d'accidents cardiovasculaires chez les patients ayant une hypercholestérolémie, alors que ses effets indésirables (bouffées vasomotrices et troubles digestifs notamment) sont fréquents et parfois sévères. Une hépatotoxicité a été rapportée. Le *laropiprant* augmente notamment la fréquence des troubles digestifs et hépatiques et induit des troubles de la coagulation aux conséquences cliniques incertaines (2 ;4 ;5).

Interactions

Interactions communes aux statines et aux fibrates

La conséquence clinique la plus préoccupante d'une interaction avec une statine ou un fibrate est une atteinte musculaire telle qu'une rhabdomyolyse, notamment par addition d'effets indésirables musculaires (y compris quand on associe une statine et un fibrate). Des interactions d'ordre pharmacocinétique, en présence d'inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450 pour certaines statines, ou en présence de médicaments diminuant l'élimination rénale pour les fibrates, augmentent aussi le risque d'atteintes musculaires (2).

L'association d'une statine ou d'un fibrate avec un antivitamine K expose à des augmentations de l'INR (International normalized ratio) avec risque d'hémorragie accru (2).

L'association d'une statine ou d'un fibrate avec la ciclosporine est délicate. La ciclosporine augmente fortement les concentrations plasmatiques de la *pravastatine* et modérément celles de la *simvastatine*. Les fibrates exposent à une surdose en ciclosporine avec un risque d'atteinte rénales, d'où accumulation des fibrates. Lors de l'association de la ciclosporine avec un de ces hypocholestérolémiants, mieux vaut assurer une surveillance de la ciclosporinémie, de la créatinémie et de l'activité créatine phosphokinase sérique (2).

Statines

Le *ticagrélor*, un antiagrégant plaquettaire, expose à des interactions avec les statines

métabolisées par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ou substrats de la glycoprotéine P (42).

Mieux vaut éviter d'associer une statine avec l'*acide fusidique*, des cas de rhabdomyolyse ayant été rapportés lors de cette association (2).

La *simvastatine* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, d'où un risque élevé d'interactions d'ordre pharmacocinétique. Ce n'est pas le cas avec la *pravastatine*, qui est la statine de premier choix chez les patients traités par un inducteur ou un inhibiteur enzymatique (2)

L'atorvastatine expose à de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 et avec les inducteurs enzymatiques. En inhibant la glycoprotéine P, l'*atorvastatine* expose à une augmentation des effets de la *digoxine* et d'autres substrats de cette protéine de transport (2).

La *fluvastatine* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450, et expose à de nombreuses interactions médicamenteuses (32).

Mieux vaut ne pas associer le *gemfibrozil* avec le *gemfibrozil* avec le *répaglinide*, ni avec la *pioglitazone*, en raison du risque d'hypoglycémies, parfois graves. L'association *gemfibrozil* + *ézétimibe* augmente le risque de lithiase biliaire (2).

Colestyramine

La *colestyramine* perturbe l'absorption digestive de très nombreux médicaments (antibiotiques, anticoagulants, antiépileptiques, contraceptifs oraux, *digoxine*, diurétiques thiazidiques, *lévothyroxine*, *propranolol*, statines, vitamines liposolubles, etc.). Mieux vaut informer le patient et prendre les médicaments associés 1 heure avant la *colestyramine* ou 4 heures à 6 heures après ; et surveiller leurs effets (2 ;3)

La *colestyramine* augmente les effets de l'*acarbose*. L'association de la *colestyramine* avec des médicaments qui ralentissent le transit intestinal augmente le risque de constipation et d'occlusion (2 ;44).

Surveillance, conditions d'arrêt des traitements

La surveillance d'un traitement par statine comporte un bilan hépatique avant le traitement et pendant le traitement, jusqu'à 1 an après la dernière augmentation de dose (2).

Lors d'un traitement par une statine, un dosage de l'activité créatine phosphokinase (CPK) sérique est à réaliser (et à répéter compte tenu des grandes variations observées d'un moment à l'autre), en cas de douleur ou de faiblesse musculaire, ou quand il existe des facteurs de risque accru de rhabdomyolyse : insuffisance rénale, hypothyroïdie, consommation exagérée d'alcool, âge supérieur à 70 ans, etc. Le traitement est à interrompre en cas de troubles musculaires majeurs ou d'augmentation de l'activité créatine kinase 5 fois supérieure à la valeur habituelle. Le patient est à informer afin qu'il signale au plus tôt tout signe musculaire (8 ;24).

La gravité des neuropathies périphériques causées par des statines incite à rester vigilant et à penser au rôle des statines devant l'apparition de symptômes évocateurs (28).

Les tendinopathies liées aux statines semblent rares mais justifient une surveillance clinique durant la première année de traitement. Le sexe masculin, un diabète, une hyperuricémie, la pratique sportive, un antécédent de tendinopathie semblent être des facteurs favorisants. Même si cette mesure n'est pas évaluée, et si la durée de la suspension est empirique, mieux vaut suspendre préventivement la statine en cas de pratique sportive intensive programmée, ou lors de la mise en route d'un traitement dont la toxicité tendineuse est avérée telles les fluoroquinolones (25).

Quand le traitement hypocholestérolémiant est efficace et bien toléré, il est logique de le poursuivre pendant plusieurs années. Quand la cholestérolémie retrouve sous traitement une valeur moindre, l'interruption du traitement médicamenteux permet de vérifier si les modifications hygiéno-diététiques ne sont pas à elles seules suffisantes. En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des traitements, il ne paraît pas justifié de s'acharner à faire baisser la cholestérolémie, sauf en cas d'hypercholestérolémie majeure (45).

Situations particulières

Plusieurs observations d'anomalies chez des nouveau-nés exposés in utero aux statines ainsi que des résultats d'études de tératogénèse animale justifient de bannir l'utilisation de statines pendant la grossesse et de surveiller les grossesses exposées (46).

Chez les patients infectés par le HIV traités par antirétroviraux, la prudence est recommandée en cas d'utilisation d'une hypolipémiant, dont la toxicité hépatique ou musculaire s'ajoute à celles des antirétroviraux (47).

Quand une association d'un antidiabétique oral et d'un fibrate est décidée, mieux vaut surveiller la glycémie et adapter la dose de l'hypoglycémiant (2).

Texte tiré des productions Prescrire "les Idées-Forces Prescrire".

---

a- Il y a différentes modalités de régime alimentaire dit méditerranéen. Les

caractéristiques principales du régime "méditerranéen" sont :

• une augmentation de la consommation

– des céréales (pain, pâtes, riz, semoule, etc.) ;

– des fruits ;

– des légumes, dont les pommes de terre et les légumineuses (haricots, fèves, etc.) ;

– des noix, noisettes, amandes, etc.

• l'huile d'olive comme principale source de graisse ;

• une consommation en quantité modérée

– de poissons, volailles ;

– de yaourts et fromages ;

• une réduction de la consommation de viandes rouges ;

éventuellement une quantité modérée de vin aux repas (Réf. 19).

Extraits de la documentation CEDIM

1- "Domaine cardiovasculaire : des RMO utiles" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (175) : 510-513.

2- "2-6. Patients ayant une hyperlipidémie" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (350 suppl.) : 139-147.

3- "simvastatine en prévention secondaire-Zocor°, Lodalès°" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (159) : 100-102.

4- "acide nicotinique + laropiprant-Tredaptive°. Le laropiprant ajoute des effets indésirables" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 726-729.

5- "acide nicotinique-Niaspan° LP. Libération prolongée ou pas : trop de risques pour un intérêt clinique non démontré" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 567 (version complète sur le site www.prescrire.org : 6 pages).

6- "Diabète de type 2 : une statine pour certains patients. Tenir compte des autres indicateurs de risque cardiovasculaire, et préférer la simvastatine" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (263) : 520-525.

7- "Prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Première partie. Choisir les médicaments hypocholestérolémiants et antihypertenseurs les mieux adaptés" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 281-282.

8- "Statines : du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques. Pravastatine et simvastatine restent les mieux évaluées" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 287-293.

9- "Prévention primaire coronaire : la pravastatine efficace" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (159) : 158-159.

10- "Médicaments hypocholestérolémiants. Une efficacité démontrée pour certaines substances, mais un intérêt différent en prévention primaire ou secondaire" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 282-288.

11- "Discussions techniques : cholestérol" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (201) : 876.

12- "Les hypercholestérolémies familiales. Le plus souvent une prise en charge proche de celle proposée aux sujets de la population générale ayant une hypercholestérolémie" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (258) : 121-126.

13- "Quelle place pour les fibrates en prévention cardiovasculaire ? " *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 555-556.

14- "Prévention primaire cardiovasculaire chez les femmes" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 778.

15- "rosuvastatine-Crestor°. 6e statine : mieux vaut les statines évaluées sur des critères cliniques" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (249) : 245-248.

16- "Obésité : maigrir sans médicament. Troisième partie. Régime équilibré évitant les aliments à forte densité calorique, et activité physique" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (282) : 275-281 + **29** (309) : II de couv.

17- "Régime alimentaire "méditerranéen" chez les coronariens" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (264) : 613-614.

18- "Le régime "méditerranéen" reste-t-il intéressant en prévention cardiovasculaire malgré certaines accusations de fraude scientifique ? " *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 236 (version complète sur le site www.prescrire.org : 2 pages).

19- "Régime méditerranéen : aussi en prévention primaire" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 926.

20- "Obésité : maigrir sans médicament. Deuxième partie. Des interventions non médicamenteuses pour réduire la morbidité" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 197-201.

21- "Prévention cardiovasculaire. Promouvoir les activités physiques de loisirs chez certains sujets à risque cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (200) : 767-774.

22- "Marcher réduit le risque coronarien" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (342) : 286.

23- "Choix d'une statine. Pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 692-695.

24- "Effets indésirables musculaires des statines" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (241) : 509-514.

25- "Tendinopathies dues aux statines" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (315) : 29.

26- "Syndromes de Lyell et syndromes de Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (295) : 347-350.

27- "Photodermatoses d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 188-192.

28- "Neuropathies périphériques et statines" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (282) : 269-270.

29- "Fibrillation auriculaire : pas de place pour le clopidogrel" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 850.

30- "Prévention cardiovasculaire : petite place pour l'atorvastatine" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (240) : 462.

31- "Prévention de récidive d'AVC : simvastatine ou atorvastatine ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (296) : 476.

32- "Fluvastatine : d'autres statines sont mieux évaluées" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (300) : 744.

33- "Fénofibrate : perturbation de la fonction rénale" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 193.

34- "simvastatine + ézétimibe-Inegy°. Une association sans intérêt établi pour les patients" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 651 (version complète sur le site www.prescrire.org : 3 pages).

35- "Aliments enrichis en phytostérols et phytostanols. Petite baisse de la LDL-cholestérolémie, mais aucune évaluation clinique à long terme" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 763-768.

36- "acides gras polyinsaturés oméga-3-Omacor°. Il y a mieux à faire en prévention cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 167-171.

37- "Acides gras polyinsaturés oméga-3 en prévention cardiovasculaire secondaire : régime méditerranéen d'abord" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (270) : 194-199 + (272) : II de couv.

38- "Rosuvastatine en prévention cardiovasculaire : trop d'incertitudes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 130.

39- "Pas de fénofibrate en prévention cardiovasculaire" Rev Prescrire 2006 ; **26** (271) : 296.

40- "ézétimibe-Ezetrol°. Un hypocholestérolémiant sans intérêt clinique démontré" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 405-409.

41- "Ézétimibe : excès de cancer dans un essai comparatif" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (317) : 187.

42- "ticagrélor-Brilique°. Syndromes coronariens aigus : pas d'emballement" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (333) : 488-493.

43- "Fiche P3. Fixation de substances et formation de complexes en bref" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (350 suppl.) : 526.

44- "4-1-5. Patients sous acarbose ou miglitol" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (350 suppl.) : 163.

45- "Agir sur la cholestérolémie ? Peu d'efficacité en prévention primaire cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (97) : 250-257.

46- "Gare aux statines chez les femmes enceintes" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (266) : 748-749.

47- "Dyslipidémies dues aux antirétroviraux" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (216) : 300.

LES PILULES DE 3ÈME GÉNÉRATION REMISES EN QUESTION

Les méthodes contraceptives sont nombreuses et d'efficacités différentes. Le choix d'une méthode de contraception dépend de l'objectif visé : refus de toute grossesse; espacement des naissances; prévention simultanée des infections sexuellement transmissibles; absence de contraintes quotidiennes, etc. L'utilisation d'estroprogestatifs par voie orale, ou "pilule" pour la contraception est courante. On trouve une grande variété de pilules sur le marché. La prescription de certaines catégories de pilules a fait l'objet d'une vive polémique en France, fin 2012. Cette synthèse reprend quelques points-clés sur les pilules contraceptives.

En France, une polémique relance le débat sur l'intérêt des pilules de "nouvelle" génération.

Le 14 décembre 2012, une jeune femme âgée de 25 ans, handicapée à 65 % depuis un accident vasculaire cérébral (AVC) porte plainte contre la firme pharmaceutique Bayer Santé pour "atteinte involontaire à l'intégrité de la personne humaine" (1).

L'affaire fait grand bruit dans la presse française, et beaucoup de femmes découvrent avec stupéfaction, ce qu'une partie du monde médical sait depuis longtemps : toutes les pilules contraceptives sont potentiellement dangereuses, et les plus récentes le sont 2 à 3 fois plus. Le fait que l'information est retrouvée dans la presse spécialisée est devenu une information-clé qui souligne le dysfonctionnement de plusieurs acteurs de la chaîne du médicament. En effet, dès 1996, *Prescrire* écrivait qu'avec les contraceptifs de 3ème génération, on élevait le risque de thrombose (2).

En 2007, un rapport de la haute autorité de santé en France (HAS) a émis un avis sur les contraceptifs de 3ème génération qui aurait pu conduire à des décisions plus rapides en faveur des patients : "le service médical rendu des contraceptifs estroprogestatifs oraux dits de "3e génération" est important, mais ils n'apportent pas d'amélioration, comparés à ceux de "2eme génération". La HAS a par ailleurs souligné dans son rapport «*l'augmentation du risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique*» associée aux contraceptifs oraux de "3ème génération" (3).

En décembre 2011, la Direction générale de la santé (DGS) a de nouveau saisi la Commission de la transparence pour une réévaluation du service médical rendu des contraceptifs oraux estroprogestatifs à base de *désogestrel*, de *gestodène* et de *norgestimate*, des progestatifs contenus dans les pilules de 3ème génération. En mi-2012, la Commission a baissé la cotation du service médical rendu de ces contraceptifs de "important" à "insuffisant". Le Ministère français de la santé a alors annoncé le déremboursement des contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3ème génération à compter du 30 septembre 2013 (4).

Suite à la plainte de la jeune femme handicapée par un AVC, le ministère français de la santé déclare que les pilules de dernières générations ne seront plus remboursées à partir du 31 mars 2013, avançant ainsi la date du déremboursement. Un communiqué précise que *"les pilules de "3ème et 4ème générations » ne doivent plus être proposées en premier choix"* (5).

Dès janvier 2013, une trentaine de femmes dépose plainte contre des firmes pharmaceutiques. Ces démarches judiciaires viennent relayer des critiques contre les pilules contraceptives de 3e génération, notamment aux États-Unis, où 13 500 plaintes ont été déposées contre la pilule Yaz° de la firme pharmaceutique Bayer (6).

Le contexte français de prescription des contraceptifs

Selon des témoignages de plusieurs acteurs du système de santé français, les pilules de 3ème et de 4ème génération sont vendues cher. Elles sont surtout prescrites par les médecins spécialistes (gynécologues, endocrinologues), moins nombreux que les médecins généralistes. Puisque ces médicaments sont remboursées par la sécurité sociale, les firmes pharmaceutiques exercent beaucoup de pressions sur les spécialistes pour faire prescrire ces pilules de 3ème et 4ème génération. Ces derniers font à leur tour pression sur les femmes dans ce sens, même quand leur généraliste leur a prescrit auparavant une pilule de 2ème

génération. Une sorte de pseudo-modernité pousse à prescrire toujours la "dernière" pilule.

D'après l'ANSM, les contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3ème et 4ème génération représentent environ 50 % des ventes de contraceptifs oraux estroprogestatifs en France en 2011, et leur prescription est en augmentation régulière (7).

RAPPELS PHARMACOLOGIQUES SUR LA CONTRACEPTION ORALE

La contraception hormonale la plus commune repose sur une association de deux hormones, un estrogène de synthèse (l'éthinylestradiol) et un progestatif de synthèse dérivé des 19 norstéroïdes. Elle est habituellement dénommée "la pilule". Ces estroprogestatifs font partie des moyens de contraception les plus efficaces chez les femmes quand ils sont pris de manière régulière(8).

Selon les données des essais cliniques, l'indice de Pearl (nombre de grossesses pour 100 femmes utilisatrices d'une contraception pendant 1 an) est estimé à environ 0,1 à 1 pour la contraception estroprogestative. En comparaison avec les dispositifs intra-utérins (stérilets), cet indice est d'environ 0,6 à 0,8. Selon des études de cohorte, l'indice de Pearl varie de 0 à plus de 10 avec les progestatifs faiblement dosés. Pour les préservatifs masculins, il est compris entre 0,8 et 36. Pour les autres méthodes contraceptives (contraception "naturelle", spermicides), cet indice est nettement moins bon, estimé entre 3 et 40 selon les essais (9à13).

Selon des études de cohorte portant sur des dizaines de milliers de femmes suivies sur plus de 20 ans, la contraception orale n'augmente pas la mortalité globale (14).

Objectifs de la contraception estroprogestative

Toute méthode contraceptive doit être simple, efficace, bien tolérée et réversible. On considère que l'efficacité contraceptive des différents types de pilules estroprogestatives données au long cours est équivalente ; les échecs de la contraception estroprogestative sont dus à une mauvaise utilisation (oubli, troubles digestifs, interactions médicamenteuses). Le taux d'interruption de la contraception estroprogestative est de 10 % en moyenne comparable entre les différents types de pilules combinées. Ceci est plus en rapport avec une réticence vis-à-vis de la méthode qu'avec une mauvaise tolérance (15).

Classification

Toutes les formulations estroprogestatives contiennent de l'*éthinylestradiol*, les contraceptifs estroprogestatifs se distinguent les uns des autres par la dose d'*éthinylestradiol*, la nature et la dose du progestatif et par la répartition des doses respectives de ces stéroïdes au cours du cycle. On les classe en :

<u>Estroprogestatifs combinés</u>

En fonction de la quantité d'*éthinylestradiol*. La quantité par comprimé varie selon les pilules de 20 microg à 50 microg.

En fonction de la répartition des doses des composants au cours du cycle, on distingue les associations :

- monophasiques : l'*éthinylestradiol* et le progestatif sont à doses fixes dans chaque comprimé, au cours du cycle ;
- biphasiques : l'*éthinylestradiol* et/ou le progestatif ont un dosage plus élevé dans la seconde partie du cycle ;
- triphasiques : l' *éthinylestradiol* et/ou le progestatif sont à des doses variables avec trois phases différentes au cours du cycle (15).

<u>Estroprogestatifs séquentiels</u>

Pendant les sept premiers jours du cycle, les comprimés contiennent uniquement de l'*éthinylestradiol* (50 microg) puis pendant le reste du cycle une association *éthinylestradiol* + progestatif.

La durée du traitement est de vingt-deux jours par cycle. Ces estroprogestatifs séquentiels ne sont pratiquement plus prescrits en raison de leur efficacité moindre et du risque de survenue de complications graves notamment de cancer de l'endomètre lors de leur utilisation prolongée. Ils sont plus particulièrement adaptés dans les suites immédiates d'un curetage afin d'éviter la formation de synéchies (15).

<u>Contraceptifs estroprogestatifs d'urgence ou postcoïtal</u>

Différents médicaments à commencer dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé ont un effet contraceptif : une association *éthinylestradiol* 50 µg + *lévonorgestrel* 250 µg en 2 prises de 2 comprimés à 12 heures d'intervalle (méthode de Yuzpe) ; ou le *lévonorgestrel* 750 µg, 2 prises de 1 comprimé à 12 heures d'intervalle ; ou encore plus simplement le *lévonorgestrel* 1 comprimé à 1 500 µg dans les 72 heures suivant le rapport sexuel non protégé. Cette dernière méthode est assez efficace pour être tentée dans les 5 jours suivant le rapport (15 ; 16).

DIFFÉRENTES GÉNÉRATIONS DE PILULES CONTRACEPTIVES

Les pilules de 1ère génération ont été commercialisées dans les années 1960. Le progestatif est la *noréthistérone*. Ces pilules contiennent de fortes doses

d'*éthinylestradiol*. Les principaux effets indésirables sont le gonflement des seins, des nausées, des migraines et des troubles vasculaires. Une seule pilule de ce type demeure commercialisée au Burkina Faso : Triella° (17 ;18).

Les pilules de 2ème génération sont apparues dans les années 1970. Les progestatifs sont le *norgestrel* et le *lévonorgestrel*. Ces pilules sont caractérisées par une baisse des doses d'*éthinylestradiol* dans l'espoir d'une diminution de certains effets indésirables des pilules de 1ère génération. Mais la prise de poids et parfois l'acné provoquées par ces pilules est souvent mal vécue par les femmes. Ces pilules présentent aussi un risque faible de thrombose veineuse (phlébite, embolie pulmonaire), notamment en cas d'antécédents familiaux (17 ;18).

Les pilules de 3ème génération, commercialisées à partir des années 1990. 3 nouveaux progestatifs font leur apparition: le *désogestrel*, le *gestodène*, et le *norgestimate.* Ces pilules sont censées avoir moins d'effet androgénique, et donc atténuer l'acné et la prise de poids, tout comme la tolérance cardio-vasculaire. Mais, dans en réalité, ces pilules font courir le risque thromboembolique deux fois plus élevé que les pilules de 2ème génération (18 ;19).

Autre génération de pilules : les dernières à avoir fait leur apparition, sont aussi dit les pilules de 4ème génération. Les progestatifs sont la *drospirénone*, le *diénogest*, la *cyprotérone*, etc. Leurs effets indésirables sont globalement similaires à ceux des pilules de 3ème génération (18 ;19).

La *cyprotérone* a des effets antiandrogène et progestatif. Elle est contenue dans des médicaments dont le résumé des caractéristiques du produit est ambigu, ne citant que l'acné comme "indication" mais détaillant le mode d'emploi "en cas de recherche d'un effet contraceptif" (Diane 35°). La *cyprotérone* expose à un risque accru de thromboses veineuses, difficile à justifier par ses effets cutanés. Récemment accusées d'un usage détourné, les associations estroprogestatives à base de *cyprotérone* ont été retirées du marché français (20).

__Tableau 1 : les générations de pilules__ (4 ; 19)

Génération du progestatif	Progestatif	Exemple de spécialité pharmaceutique
1	noréthistérone	Triella°
2	Levonorgestrel	Minidril°, Ludéal°, Adépal°
	Norgestrel	Stédiril°
3	Désogestrel	Mercilon°
	Gestodène	Mélodia°, Minesse°, Phaéva°
	Norgestimate	Cilest°, Triafémi°
Autre	Chlormadinone	Bélara°
	Cyprotérone	Diane 35°, Minerva°
	Drospirénone	Jasmine°, Yaz°, Rimendia°
	Diénogest	Qlaira°
	Normégestrol	Zoely°

LES RISQUES DES PILULES DE NOUVELLES GÉNÉRATIONS SONT BIEN DOCUMENTÉS

Les pilules de 3ème et 4ème générations ont été conçues pour éviter certains inconvénients des premiers contraceptifs oraux, qui étaient fortement dosés en estrogènes, mais elles ont apporté d'autres effets indésirables, parfois graves.

En décembre 1995, une série d'études publiées dans la revue *The Lancet* révélait pour la première fois que les pilules de 3ème génération augmentaient le risque de phlébite ou d'embolie pulmonaire. Le risque est de 3,9 cas par an pour 100 000 femmes ne prenant pas la pilule ; 10,3 pour 100 000 pour celles prenant une 2ème génération et de 21,3 avec la 3ème génération de pilule (21à24).

En décembre 2001, un rapport documenté du comité européen des spécialités pharmaceutiques conclut à un risque de thrombose deux fois plus important avec les pilules de 3e génération. L'agence française du médicament à l'époque recommande la restriction de leur usage en France (25).

Entre 2005 et 2012, plus d'une dizaine d'études ont confirmé le risque accru avec les pilules de 3e génération. En 2007, aux États-Unis, une pétition est lancée par des experts demandant de bannir définitivement les pilules de 3e génération, en vain (26).

Entre 2001 et 2009, une vaste enquête menée au Danemark sur huit millions de femmes, démontrant encore le moindre risque des pilules de 2e génération. En 2011, Une nouvelle analyse des résultats de cette étude antérieurement publiés montrent que le risque de

thrombose veineuse chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux dits de 3ème génération (contenant du *désogestrel* ou du *gestodène*) ou de 4ème génération (contenant de la *drospirénone*) est 2 fois plus élevé qu'avec les contraceptifs oraux dits de 2ème génération (contenant du *lévonorgestrel*). Ces résultats ont conduit enfin les autorités sanitaires françaises à recommander aux médecins de les utiliser d'abord (26 ; 27).

En France, les pilules de 3ème génération restent prescrites majoritairement, malgré l'évidence d'un risque accru Elles seraient à l'origine de 10 à 30 décès par an (7).

Il n'est pas possible de prédire quelles femmes souffriront de thrombose veineuse sous pilule, mais certains facteurs doivent alerter (antécédents familiaux, présence de facteurs V ou II de Leiden (**a**), etc.) (28).

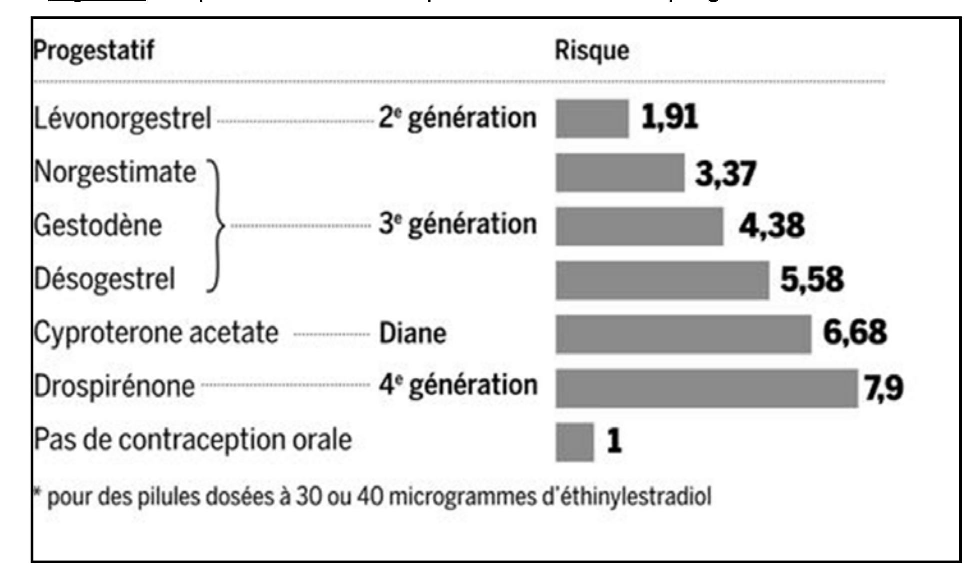
Mieux prescrire les contraceptifs

Premier choix

La contraception estroprogestative de référence est une association à base d'*éthinylestradiol* et d'un progestatif éprouvé tel que le *lévonorgestrel* ou la *noréthistérone*, administrée par voie orale. Une dose d'*éthinylestradiol* entre 30 µg et 40 µg apparaît optimale. Le risque cardiovasculaire augmente avec une dose plus élevée (29à32).

Il n'y a guère de différence tangible entre les associations contraceptives estroprogestatives mono-, bi- et triphasiques en termes de balance bénéfices-risques. Il n'est pas non plus établi que l'efficacité de l'association quadriphasique *estradiol* + *diénogest* soit plus efficace que l'association *éthinylestradiol* + *lévonorgestrel*, notamment pour diminuer les saignements menstruels abondants (33à35).

Figure 1: risque thromboembolique veineux selon le progestatif



Nouvelle analyse de O Lidegaard et al. (Ref. 27), publiée dans BMJ du 26 octobre 2011.

Options à écarter

Les contraceptifs estroprogestatifs oraux contenant un progestatif dit de 3ème génération (*désogestrel*, *gestodène, norgestimate*) n'ont pas d'avantage démontré en termes de risque cardiaque ou cérébrovasculaire, de tolérance fonctionnelle ou d'efficacité. Ils exposent à un risque plus élevé de thromboses veineuses par rapport à ceux contenant un progestatif plus ancien (31).

Les contraceptifs contenant la *drospirénone*, un dérivé de la *spironolactone* ayant une activité minéralocorticoïde, n'apportent pas de bénéfice tangible prouvé. Ils exposent les femmes à un risque d'hyperkaliémie et à un risque accru de thromboses veineuses (36à38).

L'association contraceptive monophasique *estradiol* + *nomégestrol*, promue comme plus naturelle, n'a pas montré d'avantage tangible par rapport à une association estroprogestative de référence à base d'*éthinylestradiol* et d'un progestatif éprouvé. Selon deux essais cliniques en non aveugle, elle expose à autant d'effets indésirables graves que l'association *éthinylestradiol* + *drospirénone* (39).

Les systèmes transdermiques contraceptifs à base d'*éthinylestradiol* et de *norelgestromine* présentent une balance bénéfices-risques défavorable : variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques hormonales ; risque thromboembolique environ deux fois plus élevé qu'avec les estroprogestatifs oraux (40).

Surveillance, conditions d'arrêt des traitements

Chez les femmes en bonne santé sans risque cardiovasculaire particulier, et prenant un contraceptif estroprogestatif, une surveillance médicale environ une fois par an est probablement suffisante. Elle permet de s'assurer de la compréhension des prises et de la conduite à tenir en cas d'imprévu, de mesurer la pression artérielle, et de proposer parfois la réalisation d'un frottis du col utérin. La surveillance comprend aussi un bilan biologique identique au bilan initial après 3 mois à 6 mois de traitement, complété éventuellement par un bilan après l'âge de 35 ans. Une surveillance plus rapprochée est justifiée notamment en cas d'antécédents familiaux de coronaropathie, d'hyperlipidémie ou de diabète, d'antécédent personnel de diabète

gestationnel, d'excès pondéral, d'anomalies du bilan biologique initial (31 ; 41).

Les signes d'alerte imposant l'arrêt d'une contraception estroprogestative sont des céphalées importantes et inhabituelles, des troubles oculaires, une élévation de la pression artérielle (31).

En pratique. Les pilules de 3[ème] et 4[ème] génération sont des "nouveaux" produits. Pour ce qui est des médicaments, nouveau ne signifie pas forcément meilleur à l'ancien ! Ces pilules ne sont pas plus efficaces que les pilules de 2[ème] génération. Par contre, elles augmentent le risque cardiovasculaire, potentiellement très grave, mais relativement rare. Mieux vaut s'en passer ■

©LDC

---

a- Facteur V de Leiden encore appelé "thombophilie par mutation du facteur V" est une variation génétique découverte en 1994 par l'équipe du Pr R. Bertina à Leyde (Leiden), ville des Pays-bas. Il s'agit du remplacement de l'adénine par la guanine sur le gène F5 en position 1691. Ce qui entraine une résistance à l'activation par la protéine activée. La conséquence est que les porteurs de cette mutation ont une coagulation plus rapide du sang (Réf. 28).

Extraits de la documentation CEDIM

1- "Pilule : Marion Larat, l'injustice transformée en combat" Le monde du 14 déc. 2012, MàJ le 15 janv 2013.

2- Prescrire Rédaction "Les contraceptifs oraux dits de 3[ème] génération augmentent le risque de thromboembolique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (160) : 215-217.

3- Prescrire Rédaction - "Contraceptifs oraux dits de "3ème génération" : réévaluation par la HAS" *Rev prescrire* 2009 ; **29** (309) : 496

4- Prescrire Rédaction "Contraceptifs oraux dits de 3e génération : déremboursement annoncé pour mi-2013" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350) : 903-905.

5- Ministère des affaires sociales et de la santé "Communiqué de presse" http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiques,2322/

6- Pilule contraceptive : 30 nouvelles plaintes déposées en janvier, http://www.sudouest.fr, édition du 30/12/2012

7- Agence nationale de sécurité du médicament "Estimation du nombre de cas d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés en France entre 2000 et 2011" 2013, Rapport 35 pages.

8- "Contraception estroprogestative orale, alias "la pilule"" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 635-637.

9- Prescrire Rédaction "Préservatif féminin. Une alternative au préservatif masculin" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 213-218.

10- Prescrire Rédaction "Contraception par progestatif faiblement dosé en continu. Une alternative à la contraception estroprogestative, au prix d'irrégularités du cycle" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (248) : 196-206.

11- Prescrire Rédaction "éthinylestradiol + étonogestrel en anneau vaginal. Peut-être pour certaines situations" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267) : 810 (version complète www.prescrire.org : 6 pages).

12- Prescrire Rédaction "Les contraceptions "naturelles" : une efficacité difficile à apprécier" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (210) : 685.

13- Prescrire Rédaction "Contraception : gare aux spermicides utilisés seuls" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 526.

14- Prescrire Rédaction Contraception orale : pas de surmortalité *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (331) : 368.

15- Contraception estroprogestative - RMO parues au J.O. du 14 novembre 1998 http://www.theriaque.org/

16- "Contraception post-coïtale : lévonorgestrel en une prise *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (239) : 378.

17- Pilule contraceptive : première, deuxième, troisième ou quatrième génération, quelles différences ?" http://www.huffingtonpost.fr site visité 10 avril 2013

18- "Différences entre pilules de 1ère, 2ème, 3ème et 4ème génération" http://sante-medecine.net visité le 10 avril 2013.

19- Afssaps "Classification des contraceptifs oraux" Novembre 2011, 3 pages www.ansm.fr

20- Prescrire Rédaction "Thromboses veineuses sous cyprotérone (Suite)" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (242) : 590.

21- Prescrire Rédaction "Les contraceptifs oraux dits de 3e génération augmentent le risque thromboembolique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (160) : 215-217.

22- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception "Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of international multicentre case control study" *Lancet* 1995 ; **346** : 1575-1582.

23- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception - "Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease" *Lancet* 1995 ; **346** : 1582-1588.

24- Jick H et coll. (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) "Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components" *Lancet* 1995 ; **346** : 1589-1593.

25- Rapport public d'évaluation du Comité des spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA) du 28 septembre 2001 http://ansm.sante.fr

26- " Pilules de 3e génération: l'alerte a été lancée dès 1995" http://sante.lefigaro.fr, édition de 07 janvier 2013.

27- Øjvind Lidegaard et all. "Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study" BMJ 2009 ; 339:b2890.

28- "Thrombophilie constitutionnelle" http://www.ismaap.org Visité le 20 mars 2012.

29- Prescrire Rédaction "ethynylestradiol + chlormadinone-Bélara°. Nième association contraceptive orale sans plus" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (275) : 570 (version complète www.prescrire.org : 3 pages.

30- Prescrire Rédaction "ethinylestradion 20 microg + levonorgestrel 100 microg-Leelo° Gé. Moins dosée, mais sans avantage notable" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (324) : 729.

31- Prescrire Rédaction "Accident cardiovasculaires de la contraception hormonale orale" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (182) : 205-217.

32- Prescrire Rédaction "Contraception estroprogestative alias "la pilule"" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 635-637.

33- Prescrire Rédaction "Contraception orale : association monophasiques, bi ou triphasique." *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : 696.

34- Prescrire Rédaction "estradiol + diénogest (Qlaira°) Contraception orale : l'estradiol n'est pas un progrès" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 890-892.

35- Prescrire Rédaction "estradiol + diénogest (Qlaira°) et saignements menstruels abondants. En rester à un estroprogestatif par ailleurs éprouvé dans la contraception orale" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (343) : 342.

36- Prescrire Rédaction "éthinylestradiol + drospirénone comme contraceptif : un dosage de plus *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (279) : 19.

➤➤ Suite de la bibliographie : p. 16

DIU GESTION DES APPROVISIONNEMENTS PHARMACEUTIQUES 2013

La 3ème session du diplôme interuniversitaire (DIU) sur la gestion des approvisionnements pharmaceutiques s'est tenue du 04 février au 02 mars 2013 à Ouagadougou. La formation est organisée par le ministère de la santé du Burkina Faso et l'Université de Ouagadougou, en collaboration avec l'université d'Auvergne Clermont-Ferrand 1 (France) sous l'égide du Réseau africain des formations sur le VIH/sida, avec le soutien de l'Organisation mondiale de la santé et de divers partenaires techniques et financiers.

En rappel, l'objectif de cette formation est d'améliorer la gestion du cycle d'approvisionnement des médicaments et intrants liés aux trois maladies prioritaires : l'infection à VIH, la tuberculose et le paludisme. Cette formation postuniversitaire diplômante est donc destinée aux pharmaciens œuvrant dans la filière des médicaments et des intrants des trois maladies prioritaires. Elle propose un programme pour renforcer leurs compétences opérationnelles sur le cycle d'approvisionnement et de gestion des médicaments. Elle propose aussi un approfondissement des connaissances sur les spécificités des médicaments et intrants liés aux trois maladies, sur les enjeux règlementaires, l'assurance-qualité et l'usage rationnel les concernant.

Cette troisième session a regroupé 54 participants de 12 pays d'Afrique francophone. Ces pharmaciens retenus pour la formation exercent dans des hôpitaux, des centrales d'achat de médicaments essentiels, des directions de la pharmacie et du médicament, des services de forces de défenses et de sécurité, des organisations non gouvernementales, des programmes nationaux de lutte contre les trois maladies prioritaires, des centres de transfusion sanguine, administrations publiques et districts sanitaires. Les cours ont été dispensés par 39 enseignants travaillant dans des organisations internationales, le ministère de la santé, l'Université de Ouagadougou et des consultants indépendants. Les cours se sont déroulés en trois modules dispensés durant 132,5 heures. Le CEDIM a contribué à cette formation en proposant un module sur "l'information médico-pharmaceutique : base de choix des produits de santé de bonne qualité" et deux autres modules sur la problématique et les stratégies de promotion de l'usage rationnel des médicaments. Le CEDIM a aussi participé à une table ronde où il a livré son entendement sur les moyens techniques et les stratégies de lutte contre les "faux médicaments" en Afrique.

En termes de résultats de la session 2013 à l'issue de l'évaluation finale, sur les 54 participants qui ont passé les épreuves hebdomadaires et l'évaluation finale, 45 ont été admis, 9 n'ont pas reçu de diplôme.

En comparant les résultats des 3 dernières années, on s'aperçoit que lors de la session de 2011, 2 participants sur les 39 n'avaient pas obtenu leur diplôme, soit un taux d'échec de 5,13 %. En 2012, 6 participants sur les 60 ayant pris part aux examens ont échoué, soit un taux d'échec de 10 %. En 2013, 9 participants sur 54 sont retournés au pays bredouille (16,67%). La série est encore courte, mais on constate une augmentation du taux d'échec, d'année en année. On ne peut certainement pas se satisfaire de ces résultats. Ces taux d'échec relativement élevés sont une menace pour le DIU.

En élargissant les connaissances dans le cycle d'approvisionnement des produits de santé et/ou en complétant pour certains leur parcours professionnel, le DIU atteste de compétences et de connaissances exploitables sur un plan pratique. Toutefois, le DIU n'est pas un diplôme national (diplôme d'État) et n'a pas de valeur de grade universitaire.

Beaucoup d'argent est mobilisé pour former des candidats qui par ailleurs investissent du temps. Mais sans le diplôme, les collègues ou collaborateurs des ex-candidats ont l'impression que ceux-ci n'ont rien appris. C'est malheureusement la logique qui prévaut dans l'environnement francophone : le diplôme qui est le plus important.

Il importe donc de faire en sorte de ne décourager ni les financeurs de cette formation qui déboursent pour chaque participant entre 1 700 € et 3 700 € (1,16 millions et 2,41 millions de FCFA), ni les potentiels candidats qui risquent d'hésiter à venir pour les prochaines sessions. Mieux vaut analyser sérieusement les causes profondes de ces échecs afin d'envisager des solutions idoines. Cela vaudra mieux pour la pérennité du DIU.

Les organisateurs auraient vite pris la mesure de la question en organisant une réunion consacrée aux échecs dès la fin de cette session. De nombreuses interrogations ont été soulevées notamment le niveau de base des pharmaciens qui viennent pour la formation (une sélection rigoureuse s'avèrerait nécessaire) et le type de diplôme délivré à la fin de la formation (un master serait en étude, en plus du DIU).

La prochaine session aura lieu du 03 février au 01 mars 2014■

Tableau : 3 ans de DIU-GAPh

Année	inscrits	admis	Taux d'échec
2011	39	37	5,13 %
2012	60	54	10 %
2013	54	45	16,67 %

SUPERVISION SEMESTRIELLE DES ACTIVITÉS DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

LE CEDIM Y A PRIS PART

Dans le cadre de ses activités d'appui aux Directions régionales de la santé (DRS), le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) a initié une mission de supervision du 17 au 30 mars 2013. Cette mission couvrait toutes les régions sanitaires du Burkina Faso. Le CEDIM qui a pris part à cette mission, a participé à la visite des régions sanitaires du Sud-ouest et du Centre-ouest.

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique au Burkina Faso et ce, malgré la mise en œuvre de mesures préventives et curatives. Selon les données du système national d'information sanitaire en 2011 le paludisme constitue la première cause de consultation (44,4%) ; d'hospitalisation (54,3%) et de décès (34,7%) dans les formations sanitaires.

La mission avait pour but d'échanger avec les responsables des Directions régionales de la santé (DRS), des hôpitaux et des Districts sanitaires sur la mise en œuvre des activités de lutte contre le paludisme, et présenter les perspectives pour les années 2013 et 2014.

Supervision dans les Directions régionales et districts sanitaires

Dans ces structures, l'équipe de supervision s'est entretenue avec les équipes-cadres de district et les échanges ont porté sur :

- Les résultats de la supervision de 2012 : les points forts et les points à améliorer ont permis de faire des recommandations qui ont été traduites en stratégies opérationnelles pour une meilleure lutte contre le paludisme.

- les données épidémiologiques provisoires, qui montrent une augmentation de l'incidence du paludisme en 2012. Elles montrent aussi une modification de la cartographie du paludisme : des zones réputées de forte incidence palustre ont vu leur incidence baisser, tandis que des zones supposées de faible incidence palustre ont vu leur incidence augmenter.

- les activités de lutte contre le paludisme inscrites dans les plans d'actions 2013 et 2014 des structures sanitaires : l'équipe de supervision a aussi donné des informations sur les financements acquis dans le cadre de la lutte contre le paludisme en 2013 et 2014.

- la campagne de distribution de moustiquaires imprégnées à longue durée d'action, organisée par le ministère de la santé et prévue pour 2013 :à cet effet, un outil de planification à été élaboré et transmis au chargé de l'information statistique sanitaire et épidémiologique des directions régionales de la santé.

Supervision hôpitaux et des centres de santé de base

Le service de pédiatrie des Centres hospitaliers régionaux de Gaoua et de Koudougou ainsi qu'un Centre de santé et de promotion sociale (CSPS) dans chacune des DRS ont été visités par l'équipe de supervision, afin d'apprécier l'application des directives nationales de prise en charge du paludisme. Des difficultés ont été relevées parmi lesquelles le problème des formations continues des agents de santé, les disponibilités de ressources financières, l'insuffisance en ressources humaines, le manque de coordination à l'intérieur des équipes.

La disponibilité des tests de diagnostic rapide et des kits d'urgence a été constatée lors du passage des superviseurs.

Au terme de cette mission il apparaît que des efforts sont consentis pour lutter contre le paludisme. Toutefois, cette lutte ne doit pas rester du seul ressort du Ministère de la santé. Mieux vaut que les secteurs en charge de l'environnement, des Ressources animales, apportent leur concours. Un accent particulier est à mettre sur la formation initiale des agents de santé afin que ces derniers soient en conformité avec les nouveaux protocoles de prise en charge ■

ISSN 0796-7802

››› Suite bibliographie, p.15

37- Prescrire Rédaction "Drospirénone : un risque élevé de thromboses veineuses" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (323) : 673-675.

38- Prescrire Rédaction "Drospirénone : thromboses veineuses (suite)" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (337) : 827.

39- Prescrire Rédaction "estradiol + nomégestrol (Zoely°) Contraceptif oral promu comme plus "naturel", mais sans avantage clinique tangible" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 408.

40- Prescrire Rédaction "evra° : risques confirmés, mais RCP toujours trop timoré" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (284) : 424.

41- Prescrire Rédaction "Contraception estro-progestative orale, alias "la pilule" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (334) : 635-637.